

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TRABAJO DE GRADO

**Solución numérica de un modelo de
transmisión de virus usando esquemas de
diferencias finitas no estándar**

Autor(es):

Miguel A. SÁENZ

Director:

**Dr. Abraham Jose ARENAS
TAWIL**



*Submitido a la Facultad de Ciencias Básicas
Universidad de Córdoba,
como requisito para obtener el grado de MATEMÁTICO
en el*

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA

Agosto del 2019

**Solución numérica de un modelo de transmisión de virus usando
esquemas de diferencias finitas no estándar**

Trabajo de grado aprobado:

Dr. Abraham Jose Arenas Tawil

Director del trabajo de grado

Sergio Miguel Avilés Ortiz

Jurado del trabajo de grado

Jorge Armando Reyes Vásquez

Jurado del trabajo de grado

Dr. Carlos Alberto Banquet Brango

Jefe de departamento de Matemática y estadística

Declaración de Autoría

Yo, **Miguel A. SÁENZ**, declaro que este trabajo de grado titulado , «Solución numérica de un modelo de transmisión de virus usando esquemas de diferencias finitas no estándar» y el trabajo presentado en ella son de nuestra autoría. Nosotros confirmamos que:

- Este trabajo se realizó total o principalmente mientras estábamos en la candidatura para un título de Matemáticas en la Universidad de Córdoba. Si alguna parte de esta tesis ha sido presentada previamente para un título o cualquier otra titulación en esta Universidad o cualquier otra institución, esto ha sido claramente establecido. Cuando hemos consultado el trabajo publicado de otros, esto siempre se atribuye claramente. Donde hemos citado el trabajo de otros, la fuente siempre se ha dado. Con la excepción de tales citas, esta tesis es completamente nuestro propio trabajo. Reconocemos todas las principales fuentes de ayuda. Cuando el trabajo de grado se basa en el trabajo hecho por nosotros junto con otros, hemos dejado en claro exactamente la ayuda ofrecida y lo que nosotros hemos contribuido.

Firmado:

Fecha:

«No entiendas la educación como una obligación sino como una oportunidad.»

Albert Einstein (Físico Alemán, Profesor de la Universidad de Princeton, USA)

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Resumen

Facultad de Ciencias Básicas

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA

MATEMÁTICO

Solución numérica de un modelo de transmisión de virus usando esquemas de diferencias finitas no estándar

Por Miguel A. SÁENZ

En este trabajo, diseñamos un esquema de diferencias finitas no estándar, para obtener soluciones numéricas de un modelo representado por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias, que describe la infección de una Población Diana de células susceptibles a una tasa proporcional a la concentración de viriones. Estas células recién infectadas experimentan por primera vez una fase de eclipse, antes de que se vuelvan infecciosas y produzcan virus a una velocidad constante. Las simulaciones numéricas muestran que el esquema desarrollado conserva las propiedades del modelo continuo, como positividad, límite, etc. El esquema propuesto presenta un comportamiento robusto con diferentes valores de parámetros.

Universidad de Córdoba Campus Montería Carrera 6 No. 76-103 - Nit. 891080031-3 - Código Postal: 230002 - PBX: +57(4)7860920 - contacto@correo.unicordoba.edu.co. Montería, Córdoba, Colombia-Sur América.

Agradecimientos

Estas líneas están dedicadas a todas aquellas personas que de una u otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo de grado. A la universidad de Córdoba, por brindarme el espacio y los recursos necesarios para mi desarrollo como profesional y la realización de este trabajo.

En especial quiero resaltar la ayuda del Doctor Abraham José Arenas Tawil, por todas las enseñanzas transmitidas en el transcurso del desarrollo de este trabajo mediante la inversión de muchas horas de asesorías. También a mis compañeros, Juan Barajas y Jhon Naranjo, que siempre han estado atentos a la terminación de este trabajo, han sido muchas horas de esfuerzo que hoy se ven recompensadas.

Índice general

Declaración de Autoría	III
Resumen	V
Agradecimientos	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MODELOS MATEMÁTICOS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS	5
3. PROPIEDADES DEL MODELO CONTINUO	11
3.1. Positividad	11
3.2. Punto de equilibrio	14
3.3. Estabilidad local	16
4. CONSTRUCCIÓN DEL ESQUEMA DISCRETO	19
5. PROPIEDADES DEL NSFD	21
5.1. Punto de Equilibrio	21
5.2. Positividad	23
5.3. Estabilidad local	24
5.4. Estabilidad Global	33
5.5. Simulaciones	37
6. CONCLUSIONES	41

Índice de figuras

2.1. Descripción de un modelo de transmisión representado en (2.1). . . .	8
3.1. Comportamiento de la función E_1 en el intervalo $[0, t_1)$	12
5.1. Simulación Ode45, Euler y NSFD, donde tienden a la misma solución.	38
5.2. Simulación Ode45, Euler y NSFD, donde Ode45 produce bifurcaciones.	39
5.3. Simulación Ode45, Euler y NSFD, donde Ode45 produce bifurcaciones.	39
5.4. Simulación Ode45, Euler y NSFD con tamaño de paso grande y donde Euler se aleja de la realidad.	40

Índice de tablas

5.1. Valor de los parámetros en las simulaciones	38
5.2. Tiempo de cómputo gastado en las simulaciones	40

***Dedicatoria:** Han pasado muchos años desde que nací, y a partir de ese momento e incluso antes ya estaban buscando maneras de ofrecerme lo mejor, sin importar las limitaciones físicas y económicas. Las ayudas que me han brindado y cada uno de sus consejos han formado bases de gran importancia, ahora soy consiente de eso, muchas gracias por todo Papá y Mamá.*

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la humanidad, el hombre ha sufrido por la aparición de diferentes infecciones las cuales se propagaron con gran velocidad, produciendo epidemias, pandemias y dejando un sin número de personas muertas. Algunas epidemias devastadoras han influido de forma indirecta o hasta directa en la historia de algunos países, ya que la caída de algunos imperios ha sido atribuida a enfermedades epidémicas, ver Anderson y May, 1991; Bailey, 1975; Farkas, 2001; Friedman, 2018; Frauenthal, 1980. Por ejemplo, en el siglo II la plaga de Antonio, que probablemente se tratara de Sarampión o Viruela, pero se nombró de esa forma, ya que el emperador romano Marco Aurelio pertenecía a la familia de los Antonios; esta plaga acabó con la vida de muchas personas, entre ellas la del mencionado emperador y una consecuencia directa de esto fue la desorganización y dificultades económicas, las cuales facilitaron la invasión de los Bárbaros, Li, 2018; Fred Brauer, 2012.

Es muy difícil determinar cuando va surgir una nueva enfermedad epidémica, pero sería muy útil poder predecir el actuar de dicha enfermedad en el tiempo, ya que permitiría tomar las medidas posible para evitar resultados devastadores. La matemática moderna, mediante modelos ha proporcionado una gran herramienta al momento de analizar los modelos eco-epidemiológicos, ver por ejemplo Kermack y McKendrick, 1927; Hirsch, Smale y Devaney, 2004; Farkas, 2001; Li, 2018; Fred Brauer, 2012; Foppa, 2016; Martcheva, 2015. Al hacer simulaciones las soluciones numéricas obtenidas permiten hacer conclusiones y ayuda a la toma de buenas decisiones. Poder garantizar positividad y estabilidad en dichas soluciones muchas veces es un reto, y por lo general muchos esquemas numéricos, especialmente para resolver ecuaciones diferenciales, no garantizan estas propiedades, ver Hermann

y Saravi, 2016; Lambert, 1973; E. Isaacson, 1994; Solis y Chen-Charpentier, 2004

Una técnica clásica para modelar el comportamiento en la población es por medio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, donde las variables representan diferentes subpoblaciones y una de las ramas modernas de las matemáticas que estudia el comportamiento de las soluciones son los sistemas dinámicos, la cual estudia los sistemas de ecuaciones diferenciales desde el punto de vista cualitativo, Hirsch, Smale y Devaney, 2004; Fred Brauer, 2012; Li, 2018. Una aplicación directa de esta línea de investigación en matemáticas está dirigida en el diseño y análisis de modelos que traten de explicar el comportamiento de la transmisión o el efecto en un organismo por el efecto de una enfermedad a través del tiempo, la cual se conoce hoy en día como Epidemiología Matemática, Martcheva, 2015; Friedman, 2018. Esta se ha convertido en una herramienta para las entidades de control médica al momento de tomar las medidas adecuadas que permitan detener la expansión de una epidemia. Por lo tanto, los esquemas numéricos juegan un papel importante en la teoría de los modelos dinámicos de epidemia, ya que permiten simular a lo largo del tiempo el comportamiento de sus soluciones.

A pesar de que existen numerosos métodos estándar disponibles para resolver ecuaciones diferenciales, cabe señalar que una de las deficiencias de los métodos estándar es que las propiedades cualitativas de la solución exacta generalmente no se transfieren a la solución numérica, sin embargo los modelos discretos permiten ajustar más rápidamente los parámetros que se necesitan para representar el modelo continuo, ya que los datos obtenidos se recopilan en momentos discretos (como diario, mensual o anual, etc.), Lambert, 1973; Farkas, 2001. Por otro lado, el diseño del modelo discreto refleja las propiedades del modelo continuo. Además, los esquemas tradicionales no permiten, desde el punto de vista teórico, garantizar propiedades fundamentales en modelos epidemiológicos como la positividad, etc. y, a veces, fallan generando oscilaciones, bifurcaciones, caos y estados estables falsos.

Una de las técnicas modernas para evitar los problemas antes mencionados y garantizar positividad es utilizar los esquemas de diferencia finita no estándar (*NSFD*) propuestos por Ronald Mickens, ver las siguientes referencias y sus citaciones Anguelov, Lubuma y Mahudu, 2003; Gumel, Mickens y Corbett, 2003; Gumel y col.,

2001; Mickens, 1994; Mickens, 2000; Mickens, 2007; Mickens, 2005; Mickens, 2002; Mickens, 1999. Los esquemas de diferencias finitas no estándar son una generalización de los modelos discretos usuales de ecuaciones diferenciales. Su propiedad más importante es, en muchos casos, la ausencia total de las inestabilidades numéricas elementales que plagan los esquemas de diferencias finitas habituales. Muchos modelos biológicos para representar la transmisión de virus están diseñados usando ecuaciones diferenciales, estos han sido discretizados con las técnicas de los esquemas de diferencia no estándar, que han demostrado eficiencia en la reproducción numérica de sus soluciones. Siguiendo las ideas de Mickens, un esquema numérico se denomina discreción de *NSFD* si se cumple al menos una de las siguientes condiciones:

1. La aproximación se hace de forma no local, Patidar, 2016; Arenas, Moraño y Cortés, 2008.
2. La discretización de derivada no es tradicional y una función que no tiene valores negativos en ningún momento, debe tener la forma

$$\psi(h) = h + \mathcal{O}(h^2), \quad (1.1)$$

llamada función de denominador, Arenas, Moraño y Cortés, 2008; Arenas, Chen-Charpentier y González-Parra, 2008; Arenas, González-Parra y Chen-Charpentier, 2008; Jódar y col., 2008.

La discretización se basa en las aproximaciones de las derivadas temporales mediante un esquema directo generalizado de primer orden. Si $x(t) \in C^1(\mathbb{R})$, definimos la Derivada No Estándar como

$$\frac{d_N x(t)}{dt} = \frac{x(t+h) - x(t)}{\varphi(h)} + \mathcal{O}(h), \quad (1.2)$$

donde $\varphi(h)$ es una función de valor real no negativo que satisface

$$\varphi(h) = h + \mathcal{O}(h^2). \quad (1.3)$$

Algunas formas funcionales comunes para $\varphi(h)$ son

$$\varphi(h) = \frac{1 - e^{-\lambda h}}{\lambda}, \lambda > 0, \psi(h) = e^h - 1, \quad (1.4)$$

Para la construcción de esquemas numéricos del sistema que vamos a proponer, la discretización se basa en (1.2) y aproximación no local. No existe una reglamentación general para construir un esquema *NSFD*, el cual nos permita aproximar las soluciones de un sistemas de ecuaciones diferenciales, sin embargo, la experiencia ha comprobado que tener en cuentas las siguientes recomendaciones resulta útil para el diseño correcto de estos esquemas

1. Las derivadas discretas en un esquema numérico deben ser del mismo orden de las derivadas continuas que aparecen en la ecuación diferencial.
2. Las derivadas discretas deben tener denominador no trivial.
3. Los términos no lineales que aparecen en las ecuaciones diferenciales deben tener representaciones no locales.
4. La solución numérica debe preservar todas las condiciones especiales que se cumplen para las soluciones de las correspondientes ecuaciones diferenciales.
5. El esquema no debe introducir soluciones innecesarias o falsas.

Una gran ventaja de tener un modelo de ecuación en diferencias exactas para una ecuación diferencial es la pregunta relacionada con las consideraciones habituales de consistencia, estabilidad y convergencia

En este trabajo vamos a diseñar un esquema de diferencias finitas no estándar que nos permita obtener soluciones numéricas de un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias, el cual está describiendo la infección de una población de células. Primero haremos una descripción del modelo para entender el origen de los diferentes parámetros mostrados, posteriormente aplicaremos las técnicas propuestas por Mickens para el diseño del esquema de diferencias finitas no estándar, dicho diseño se estará comparando con otros métodos de solución de ecuaciones diferenciales tradicionales, para resaltar las diferentes ventajas que tiene un *NSFD*.

Capítulo 2

MODELOS MATEMÁTICOS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La epidemiología estudia los patrones de salud y enfermedad y los factores asociados a nivel de la población. El papel del padre de la epidemiología a menudo se asigna al médico griego Hipócrates (460–377 A. C.), quien describió la conexión entre la enfermedad y el medio ambiente. El término epidemiología parece haber sido utilizado por primera vez para describir el estudio de epidemias en 1802 por el médico español de Villalba en *Epidemiología Española*. Hasta el siglo XX, los estudios epidemiológicos se referían principalmente a enfermedades infecciosas. Hoy en día, las principales causas de muerte en todo el mundo son enfermedades como los accidentes cerebrovasculares y la cardiopatía coronaria, y las enfermedades de posición que no se transmiten de una persona a otra como una preocupación fundamental de la epidemiología. Entre las enfermedades infecciosas, las que dominan en todo el mundo como causa de muerte incluyen infecciones respiratorias inferiores y el VIH (Fred Brauer, 2012; Jódar y col., 2013).

Entendemos por una enfermedad infecciosa aquellas en la cual el agente causal, ya sea un virus, una bacteria, un protozoo o una toxina, puede transmitirse de un huésped a otro mediante alguna forma de transmisión como lo puede ser el contacto físico, el aire, el agua o los alimentos. Cuando surgen epidemias inminentes de nuevas enfermedades infecciosas, al personal clínico le interesaría saber qué tan grave será y el tiempo que durará, también poder determinar qué tan efectiva será la cuarentena o la vacunación y las medidas efectivas para contener, controlar y erradicar

dicha enfermedad endémica, ver Li, 2018; Fred Brauer, 2012.

La epidemiología se encarga del estudio de la evolución de una epidemia a los largo del tiempo, con el objetivo de predecir su comportamiento, de esta forma se pueden desarrollar planes de prevención y luchas, tales como la vacunación o la cuarentena. De esta forma, la epidemiología permite dar respuesta a todas estas preguntas que le surgen al personal clínico.

El uso de modelos matemáticos ha provocado un gran avance para explicar la evolución de enfermedades, sin embargo, debemos recordar que se están tratando procesos biológicos, por ejemplo, cuando una enfermedad es transmitida mediante un agente (insectos o ratas) se podría formular un modelo como si la enfermedad se transmitiera entre humanos, el cual se adapte eficientemente a los datos reales de la epidemia. Al hacer el análisis de los datos se podría concluir que la cuarentena de los individuos infectados haría un pare a la enfermedad, lo cual resulta falso y el agente transmisor puede seguir expandiendo la enfermedad en una población cada vez mayor.

Existen diferentes tipos de estados por los que puede pasar un individuo, los cuales varían dependiendo de la enfermedad, los posibles estados que se suelen usar son los siguientes

S : Individuos sanos y susceptibles de ser infectados, para el caso de las células, se les llama **Target** T .

E : Individuos infectados en una fase latente, es decir, individuos infectados que no pueden contagiar a otros.

I : Individuos infectados e infecciosos que pueden contagiar a otros.

R : Individuos resistente a la enfermedad, normalmente después de recuperarse de la enfermedad o después de ser vacunado.

D : Individuos que han muerto por causa de la enfermedad.

La forma en que se da la transmisión también varía según la enfermedad, ya que algunas se transmiten de individuo a individuo, como es el caso del SIDA. Hay otras enfermedades que se transmiten a través del medio ambiente, como puede ser el

Cólera. Otro tercer grupo es transmitido mediante vectores, (normalmente insectos), los cuales son infectados y ellos se encargan de infectar a otros individuos, como puede ser el caso de la Malaria, transmitida a humanos por medio de mosquitos.

Un factor muy importante que se estudia es determinar si la epidemia será endémica o no. Es decir si la enfermedad perdurará en la población durante un periodo prolongado de tiempo, o si desaparecerá paulatinamente.

En este trabajo vamos a estar mostrando un modelo matemático que cuantifica la infección viral de la influenza pandémica $H1N1pdm09 - H275$ de tipo salvaje y $H1N1pdm09 - H275Y$ mutante, teniendo en cuenta que un virus experimenta una serie de fases en su trayectoria hacia la infección y réplica de este, es decir, se unirá e ingresará en la célula afectada, inyectará su material genético y la convertirá en productora del virus, para posteriormente salir de ella y repetir este ciclo; estas diferentes fases se pueden modelar matemáticamente observando el virus y las células afectadas como poblaciones diferentes.

Se han aplicado modelos matemáticos para simular las características de propagación de enfermedades virales, sin embargo, aproximando el virus con un sistema dinámico caracterizado por un conjunto de variables de estados y un conjunto de parámetros; un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias cuantificará la relación que existe entre las variables de estado y su tasa de cambio en el tiempo. En particular, para este trabajo las mediciones de rendimiento viral pueden simularse utilizando el siguiente modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias de compartimientos multiples.

$$\begin{aligned}\dot{T} &= -\beta TV_{PFU}, \\ \dot{E}_1 &= \beta TV_{PFU} - \frac{\eta_E}{\tau_E} E_1, \\ \dot{E}_j &= \frac{\eta_E}{\tau_E} E_{j-1} - \frac{\eta_E}{\tau_E} E_j \text{ para } j = (2, \dots, \eta_E), \\ \dot{I}_1 &= \frac{\eta_E}{\tau_E} E_{\eta_E} - \frac{\eta_I}{\tau_I} I_1,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{I}_j &= \frac{\eta_I}{\tau_I} I_{j-1} - \frac{\eta_I}{\tau_I} I_j \text{ para } j = (2, \dots, \eta_I), \\
\dot{D} &= \frac{\eta_I}{\tau_I} I_{\eta_I}, \\
\dot{V}_{PFU} &= \rho p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j}{N} - (c + c_R) V_{PFU}, \\
\dot{V}_{RNA} &= p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j}{N} - c_R V_{RNA}.
\end{aligned} \tag{2.1}$$

En este modelo se describe la infección de una población de N células susceptibles Target T a una tasa βV_{PFU} proporcional a la concentración de viriones infecciosos V_{PFU} . Las células recién infectadas primero experimentan una fase de eclipse E con una duración media τ_E antes de volverse infecciosa I y producir virus a una velocidad constante p , durante un tiempo medio τ_I , posterior a eso la célula morirá, dichas bajas las estamos representado con D . Las dos variables V_{PFU} y V_{RNA} representan la cantidad infecciosa y el total de las concentraciones de virus, cuya cinética está controlada por la tasa de producción de virus, como se muestra en la figura 2.1.

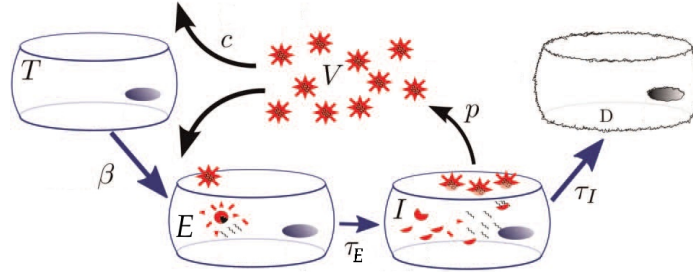


FIGURA 2.1: Descripción de un modelo de transmisión representado en (2.1).

La experimentación *in vitro* hace referencia a la técnica de realizar un experimento en un tubo de ensayo, en un ambiente controlado y fuera de un organismo vivo. Por lo tanto, para este experimento, se usa una cantidad fija de células, estas van a ser infectadas todas hasta el momento que todas se conviertan en virión, cuando esto ocurra no habrá nuevas células a las cuales contagiar lo que pondrá fin al virus. Es muy importante tener esto en cuenta, ya que si queremos un momento donde se esté libre de virus, debemos considerar que no habrá células Target, latentes e infectadas, sólo habrían células muertas (D).

La tasa exponencial de pérdida de infectividad viral, c , se determinó mediante un ensayo de infección simulada. Los datos en este modelo fueron tomados de experimentación *in vitro*, para determinar los diferentes parámetros relacionados con el virus. Para determinar la infectividad *in vitro* de una cepa particular, se usó un tiempo de infección dado por

$$t_{\text{inf}} = \sqrt{\frac{2}{\rho p \beta'}},$$

el cual es el tiempo que necesita una célula infecciosa para causar la infección latente de otra, dentro de una población completamente susceptible; Lady Tatiana Pinilla y Beauchemin, 2012.

En los capítulos posteriores vamos a establecer diferentes propiedades que tiene el sistema de ecuaciones (2.1), de tal forma que al proponer el esquema discreto, verifiquemos que también cumple estas propiedades.

Capítulo 3

PROPIEDADES DEL MODELO CONTINUO

Es muy importante conocer las diferentes propiedades que tiene el modelo propuesto, ya que al realizar el nuevo esquema, se debe garantizar que conserva las propiedades del modelo original, además de garantizar la positividad y estabilidad de las soluciones.

3.1. Positividad

Cuando estamos trabajando con modelos biológicos debemos tener en cuenta aspectos como la positividad del sistema, por tanto, a continuación probaremos la positividad del sistema de ecuaciones (2.1)

Para demostrar la positividad en un intervalo $[0, t]$ del sistema mostrado en (2.1), debemos garantizar que T , E_i , I_j , D , V_{RNA} y V_{PFU} son no negativos, para $i = 1, 2, \dots, \eta_E$ y $j = 1, 2, \dots, \eta_I$. Consideremos la primera ecuación en (2.1), la cual es una ecuación diferencial de orden lineal

$$\dot{T} = -\beta TV_{PFU},$$

lo que implica

$$T(t) = T_0 e^{-\beta \int_0^t V_{PFU} ds} > 0. \quad (3.1)$$

Esto se cumple porque la función exponencial siempre es positiva, al igual que la condición inicial T_0 , ya que estamos tratando con una población biológica que no tiene sentido que sea nula o negativa. Ahora vamos a considerar la segunda ecuación en (2.1), que nos describe el primer estado de latente a la que son sometidas las células una vez el virus entra en ella

$$\dot{E}_1 = \beta TV_{PFU} - kE_1 \quad \text{donde } k = \frac{\eta_E}{\tau_E},$$

hacemos la siguiente afirmación

Teorema 3.1. Para E_1 dado como en (2.1) se tiene que

$$E_1(t) > 0, \text{ para todo } t \geq 0, \quad (3.2)$$

Prueba. La demostración de este teorema la haremos por reducción al absurdo, es decir, vamos a suponer que (3.2) no se cumple, por lo tanto debe existir $t_1 > 0$ tal que $E_1(t_1) = 0$, $\dot{E}_1(t_1) \leq 0$ y que $E_1(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_1)$. Esto se tiene ya que $E_1(0) = E_0 > 0$ al tratarse de una condición inicial, por eso al suponer que (3.2) no se cumple, entonces $E_1(t)$ debe ser decreciente y volverse negativa a partir de un momento t_1 , sin embargo, en ese intervalo $[0, t_1)$ la función será positiva, pero su derivada será negativa como se muestra en la figura (3.1).

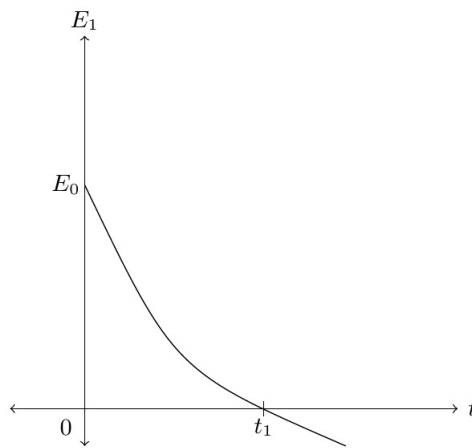


FIGURA 3.1: Comportamiento de la función E_1 en el intervalo $[0, t_1)$.

Consideremos ahora, para $j = 2$ la tercera ecuación en (2.1), dada por

$$\dot{E}_2 = kE_1 - kE_2$$

de donde

$$E_2(t) = e^{-kt} \left(E_2(0) + k \int_0^t e^{ks} E_1(s) ds \right) > 0 \quad \forall t \in [0, t_1).$$

Continuando de esta forma se tiene que para $j = 3, \dots, \eta_E$

$$E_j(t) = e^{-kt} \left(E_j(0) + k \int_0^t e^{ks} E_{j-1}(s) ds \right) > 0 \quad \forall t \in [0, t_1).$$

También tenemos que

$$I_1(t) = e^{-\delta t} \left(I_1(0) + k \int_0^t e^{\delta s} E_{\eta_E}(s) ds \right) > 0 \quad \forall t \in [0, t_1),$$

donde $\delta = \frac{\eta_I}{\tau_I}$ y así, para $j = 2, \dots, \eta_I$ se sigue que

$$I_j(t) = e^{-\delta t} \left(I_j(0) + \delta \int_0^t e^{\delta s} I_{j-1}(s) ds \right) > 0 \quad \forall t \in [0, t_1).$$

Para la séptima ecuación descrita en (2.1), para $t \in [0, t_1)$, se tiene que

$$\frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j > 0. \tag{3.3}$$

Por lo tanto

$$\begin{aligned} \dot{V}_{PFU} &= \frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j - (c + c_R) V_{PFU} \\ \dot{V}_{PFU} + (c + c_R) V_{PFU} &= \frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j > 0 \\ \dot{V}_{PFU} + (c + c_R) V_{PFU} &> 0 \\ \dot{V}_{PFU} &> -(c + c_R) V_{PFU} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
V_{PFU}(t) &> V_{PFU}(0)e^{-(c+c_R)t} \\
\lim_{t \rightarrow t_1^-} V_{PFU}(t) &\geq \lim_{t \rightarrow t_1^-} V_{PFU}(0)e^{-(c+c_R)t} \\
V_{PFU}(t_1) &\geq V_{PFU}(0)e^{-(c+c_R)t_1} > 0 \\
V_{PFU}(t_1) &> 0,
\end{aligned}$$

teniendo en cuenta lo anterior, y retomando lo supuesto sobre E_1 de donde

$$\dot{E}_1(t_1) = \beta T(t_1)V_{PFU}(t_1) - kE_1(t_1) = \beta T(t_1)V_{PFU}(t_1),$$

entonces de lo anterior y (3.1) se sigue que

$$0 \geq \dot{E}_1(t_1) = \beta T(t_1)V_{PFU}(t_1) > 0$$

lo cual es una contradicción, por lo tanto (3.2) se cumple. \square

El teorema 3.1 permite formular el siguiente teorema para garantizar la positividad del sistema (2.1).

Teorema 3.2. Sea E_1 , definida como en (2.1) sobre un intervalo $[0, t]$. Si $E_1 > 0$, entonces E_i , I_j , D , V_{RNA} y V_{PFU} son no negativos en dicho intervalo, donde $i \in \{2, \dots, \eta_E\}$ y $j \in \{1, \dots, \eta_I\}$.

Prueba. En el teorema anterior, se tenía que $E_1(t) > 0$ en un intervalo $[0, t_1)$, lo que implicó la positividad de E_i , I_j , D , V_{RNA} y V_{PFU} en dicho intervalo. Para probar este teorema, sólo debemos asumir que $t_1 = t$ y se tiene el resultado deseado. \square

Por lo tanto, de los teoremas 3.1 y 3.2 tenemos que el sistema (2.1) es positivo.

3.2. Punto de equilibrio

De acuerdo con el capítulo 1, la escogencia del punto de equilibrio va estar determinado por las condiciones del experimento. Al tratarse de una experimentación *in vitro*, donde hay una cantidad fija inicial de células target, todas van a ser infectadas, pasando por las diferentes fases de eclipse y resultando finalmente convertidas en virus. Al existir sólo virus y no haber células de las cuales poder alimentarse y

reproducirse estos van a desaparecer. Por lo tanto el número de células muertas D será diferente de cero.

Para determinar el punto de equilibrio, inicialmente debemos calcular el punto crítico del sistema dado en (2.1), el cual lo vamos a llamar x^* , Su estructura viene dada por

$$x^* := (T^*, E_1^*, E_2^*, \dots, E_{\eta_E}^*, I_1^*, I_2^*, \dots, I_{\eta_I}^*, D^*, V_{PFU}^*, V_{RNA}^*) \in \mathbb{R}^{\eta_E + \eta_I + 4}.$$

Así

$$\begin{aligned} \dot{T} &= 0 \\ -\beta T^* V_{PFU}^* &= 0 \\ V_{PFU}^* &= 0 \quad \text{ó} \quad T^* = 0 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Teniendo en cuenta las condiciones biológicas del modelo, es preciso considerar que $T^* = 0$. Ahora para \dot{E}_1 tenemos

$$\begin{aligned} \dot{E}_1 &= 0 \\ \beta T^* V_{PFU}^* - k E_1^* &= 0, \quad \text{de (3.4), } V_{PFU}^* = 0 \\ -k E_1^* &= 0, \end{aligned}$$

así

$$E_1^* = 0. \tag{3.5}$$

Para $j = 2, \dots, \eta_E$, entonces

$$\begin{aligned} \dot{E}_j &= 0 \\ k(E_{j-1}^* - E_j^*) &= 0 \\ E_{j-1}^* - E_j^* &= 0 \end{aligned}$$

entonces

$$E_j^* = E_{j-1}^*, \quad (3.6)$$

para el caso $j = 2$ en (3.6) y usando lo obtenido en (3.5) se tiene que

$$E_2^* = E_1^* = 0$$

siguiendo de forma secuencial en (3.6) se obtiene que para $j = 2, \dots, \eta_E$

$$E_j^* = 0. \quad (3.7)$$

De forma análoga a lo anterior se demuestra que $I_j^* = 0$, para $j = 1, \dots, \eta_I$. A continuación de V_{PFU} y V_{RNA} se tiene

$$\begin{aligned} \dot{V}_{PFU} &= 0 \\ \frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j^* - (c + c_R) V_{PFU}^* &= 0 \\ -(c + c_R) V_{PFU}^* &= 0 \\ V_{PFU}^* &= 0 \end{aligned}$$

y de forma análoga a V_{PFU}^* , se tiene que $V_{RNA}^* = 0$. Por lo tanto x^* viene dado por

$$x^* = (0, 0, \dots, 0, D^*, 0, 0)$$

el cual es un punto crítico del sistema (2.1).

3.3. Estabilidad local

La estabilidad es muy importante al momento de estudiar un modelo de transmisión, ya que en general, para los problemas prácticos las condiciones iniciales nunca se conocen con toda precisión, y la predictibilidad requiere que pequeñas desviaciones iniciales, no generen comportamientos cualitativamente muy diferentes a corto plazo. El siguiente teorema nos garantiza estabilidad local.

Teorema 3.3. El punto crítico x^* del sistema (2.1) es localmente estable si y sólo los autovalores del Jacobiano evaluado en x^* tienen parte real negativa.

Prueba. Hagamos las siguientes consideraciones,

$$\begin{aligned}
 f_T &= \dot{T}, \\
 f_{E_1} &= \dot{E}_1 \\
 f_{E_j} &= \dot{E}_j \text{ para } j = (2, \dots, \eta_E), \\
 f_{I_1} &= \dot{I}_1, \\
 f_{I_j} &= \dot{I}_j \text{ para } j = (2, \dots, \eta_I), \\
 f_D &= \dot{D}, \\
 f_{V_{PFU}} &= \dot{V}_{PFU}, \\
 f_{V_{RNA}} &= \dot{V}_{RNA}.
 \end{aligned}$$

Ahora vamos a calcular la matriz Jacobiana, dada de la forma

$$J = \begin{pmatrix}
 \frac{\partial f_T}{\partial T} & \frac{\partial f_T}{\partial E_1} & \frac{\partial f_T}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_T}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_T}{\partial I_1} & \frac{\partial f_T}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_T}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_T}{\partial D} & \frac{\partial f_T}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_T}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_{E_1}}{\partial T} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial D} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_{E_2}}{\partial T} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial D} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial V_{RNA}} \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\
 \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial T} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial D} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_{I_1}}{\partial T} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial D} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_{I_2}}{\partial T} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial D} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial V_{RNA}} \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\
 \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial T} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial D} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_D}{\partial T} & \frac{\partial f_D}{\partial E_1} & \frac{\partial f_D}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_D}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_D}{\partial I_1} & \frac{\partial f_D}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_D}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_D}{\partial D} & \frac{\partial f_D}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_D}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial T} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial D} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{V_{PFU}}}{\partial V_{RNA}} \\
 \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial T} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial D} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial V_{PFU}} & \frac{\partial f_{V_{RNA}}}{\partial V_{RNA}}
 \end{pmatrix}.$$

Ahora procedemos a calcular todas las componentes de la matriz J y a evaluarlas

en el punto x^* . Una gran cantidad de las componentes de J se anula al calcular la derivada parcial y evaluar en x^* , por tanto nos queda la siguiente matriz

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & k & -k & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -k & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & k & -\delta & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \delta & -\delta & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & -\delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{\rho p}{N} & \frac{\rho p}{N} & \dots & \frac{\rho p}{N} & 0 & -(c + c_R) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{p}{N} & \frac{p}{N} & \dots & \frac{p}{N} & 0 & 0 & -c_R \end{pmatrix}.$$

Ahora procedemos a calcular los valores propios de la matriz anterior, la cual es triangular superior, por lo tanto

$$|\lambda I - J| = \lambda^2(\lambda + k)^{\eta_E}(\lambda + \delta)^{\eta_I}(\lambda + c + c_R)(\lambda + c_R) = 0,$$

de donde

$$\lambda_1 = -k < 0, \quad \lambda_2 = -\delta < 0, \quad \lambda_3 = -(c + c_R) < 0, \quad \lambda_4 = -c_R < 0.$$

□

Gracias a lo probado en el teorema 5.1, sabemos que el sistema de ecuaciones diferenciales propuesto en (2.1) es localmente estable en el punto de equilibrio x^* . Un análisis más que se puede hacer con el modelo continuo, es analizar su estabilidad global mediante la obtención de una función de Liapunov, lo cual es una tarea bastante complicada.

Capítulo 4

CONSTRUCCIÓN DEL ESQUEMA DISCRETO

Para la construcción de un esquema numérico que nos permita aproximar las soluciones del sistema (2.1), vamos a tener en cuenta la metodología que se anunció en el capítulo 1.

Denotemos por $T^n, E_i^n, I_j^n, D^n, V_{RNA}^n$ y V_{PFU}^n las aproximaciones de $T(nh), E_i(nh), I_j(nh), D(nh), V_{RNA}(nh)$ y $V_{PFU}(nh)$, respectivamente, para $n = 0, 1, 2, \dots$, y por h el paso del tiempo del esquema.

Por lo tanto, el sistema (2.1), donde $\varphi(h) = e^h - 1$, se puede discretizar como un esquema NSFD dado por

$$\begin{aligned} \frac{T^{n+1} - T^n}{\varphi(h)} &= -\beta T^{n+1} V_{PFU}^n - T^{n+1} + \frac{T^n h}{\varphi(h)}, \\ \frac{E_1^{n+1} - E_1^n}{h} &= \beta T^{n+1} V_{PFU}^n - k E_1^{n+1}, \\ \frac{E_j^{n+1} - E_j^n}{h} &= k E_{j-1}^{n+1} - k E_j^{n+1} \text{ para } j = (2, \dots, \eta_E) \\ \frac{I_1^{n+1} - I_1^n}{h} &= k E_{\eta_E}^{n+1} - \delta I_1^{n+1}, \\ \frac{I_j^{n+1} - I_j^n}{h} &= \delta I_{j-1}^{n+1} - \delta I_j^{n+1} \text{ para } j = (2, \dots, \eta_I), \\ \frac{D^{n+1} - D^n}{\varphi(h)} &= \delta I_{\eta_I}^{n+1} - D^{n+1} + \frac{D^n h}{\varphi(h)}, \\ \frac{V_{PFU}^{n+1} - V_{PFU}^n}{h} &= \rho p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j^n}{N} - (c + c_R) V_{PFU}^{n+1}, \\ \frac{V_{RNA}^{n+1} - V_{RNA}^n}{h} &= p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j^n}{N} - c_R V_{RNA}^{n+1}. \end{aligned} \tag{4.1}$$

Como $\varphi(h) = e^h - 1$ en la primera ecuación de (4.1), la cuál es una función de tipo $h + O(h^2)$ por lo tanto, cuando $h \rightarrow 0$, entonces la expresión

$$-T^{n+1} + \frac{T^n h}{\varphi(h)} \approx 0,$$

ya que

$$\frac{h}{\varphi(h)} = \frac{h}{h + O(h^2)} = \frac{1}{1 + O(h)} \rightarrow 1$$

cuando $h \rightarrow 0$, y de esta forma, la primera ecuación de (4.1) tiene sentido, de igual forma la expresión

$$-D^{n+1} + \frac{D^n h}{\varphi(h)} \approx 0,$$

lo cual le da sentido a la sexta ecuación de (4.1). Despejando $T^{n+1}, E_i^{n+1}, I_j^{n+1}, D^{n+1}, V_{RNA}^{n+1}$ y V_{PFU}^{n+1} de (4.1) para obtener un NSFD explícito, el cual es

$$\begin{aligned} T^{n+1} &= \frac{(1+h)T^n}{1 + \beta\varphi(h)V_{PFU}^n + \varphi(h)}, \\ E_1^{n+1} &= \frac{h\beta T^{n+1}V_{PFU}^n + E_1^n}{1 + hk}, \\ E_j^{n+1} &= \frac{hkE_{j-1}^{n+1} + E_j^n}{1 + hk} \text{ para } j = (2, \dots, \eta_E), \\ I_1^{n+1} &= \frac{I_1^n + hkE_{\eta_E}^{n+1}}{1 + h\delta}, \\ I_j^{n+1} &= \frac{I_j^n + h\delta I_{j-1}^{n+1}}{1 + h\delta} \text{ para } j = (2, \dots, \eta_I), \\ D^{n+1} &= \frac{\delta\varphi(h)I_{\eta_I}^n + (1+h)D^n}{1 + \varphi(h)}, \\ V_{PFU}^{n+1} &= \frac{h\rho p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j^n}{N} + V_{PFU}^n}{1 + h(c + c_R)}, \\ V_{RNA}^{n+1} &= \frac{hp \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j^n}{N} + V_{RNA}^n}{1 + hc_R}. \end{aligned} \tag{4.2}$$

Ahora debemos analizar las diferentes propiedades que tiene el esquema discreto, y verificar que hereda las mismas propiedades del modelo continuo, como el punto de equilibrio, positividad y estabilidad local.

Capítulo 5

PROPIEDADES DEL NSFD

Hemos construido un esquema numérico discreto, con el fin de aproximar las soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales expuesto en (2.1), sin embargo, es muy importante analizar las diferentes propiedades que este hereda, como estabilidad local y estabilidad global. También debemos probar que el esquema discreto converge a x^* , el cual es el punto de equilibrio del sistema (2.1). Al hacer las simulaciones se debe corroborar las ventajas que se obtienen al usar el esquema discreto.

5.1. Punto de Equilibrio

Cuando n tiende al infinito, entonces nos encontramos con que $T^{n+1} = T^n = T^*$, donde T^* es el punto de equilibrio del sistema para T . Por tanto, de la primera ecuación de (4.2) tenemos que

$$\begin{aligned} T^* &= \frac{(1+h)T^*}{1 + \beta\phi V_{PFU}^n + \phi}, \\ T^*(1 + \beta\phi V_{PFU}^n + \phi) &= (1+h)T^*, \\ T^*(\beta\phi V_{PFU}^n + \phi - h) &= 0, \end{aligned}$$

por la escogencia de ϕ tenemos que $\phi > h$, por lo tanto $\phi - h > 0$, de donde $\beta\phi V_{PFU}^n + \phi - h > 0$, luego

$$T^* = 0. \tag{5.1}$$

De la segunda ecuación de (4.2) y teniendo en cuenta que cuando n tiende a infinito $E_1^{n+1} = E_1^n = E_1^*$, se sigue que

$$E_1^* = \frac{h\beta T^* V_{PFU}^n + E_1^*}{1 + hk}, \quad (5.2)$$

y por (5.1)

$$E_1^* = \frac{E_1^*}{1 + hk'},$$

es decir

$$E_1^* = 0.$$

Así, considerando que cuando n tiende al infinito $E_j^{n+1} = E_j^n = E_j^*$ e $I_i^{n+1} = I_i^n = I_i^*$, para $j = 2, \dots, \eta_E$, $i = 1, 2, \dots, \eta_I$, se obtiene

$$E_j^* = 0 \quad I_i^* = 0 \quad \text{para } j = 2, \dots, \eta_E, i = 1, 2, \dots, \eta_I.$$

Continuando con la sexta ecuación en (4.2) y usando de hecho que si $n \rightarrow \infty$, entonces $D^n = D^{n+1} = D^*$, entonces

$$D^* = \frac{\delta\varphi I_{\eta_I}^* + (1 + h)D^*}{1 + \varphi},$$

como $I_{\eta_I}^* = 0$, entonces nos queda

$$D^* = \frac{(1 + h)D^*}{1 + \varphi},$$

de donde se sigue que

$$D^* > 0.$$

Siguiendo con las dos últimas ecuaciones del sistema (4.2) y sabiendo que cuando $n \rightarrow \infty$

$$V_{PFU}^{n+1} = V_{PFU}^n = V_{PFU}^* \quad \text{y} \quad V_{RNA}^{n+1} = V_{RNA}^n = V_{PFU}^*,$$

entonces

$$V_{PFU}^* = \frac{\frac{h\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j^n + V^*}{1 + h(c + c_R)}. \quad (5.3)$$

Para $j = 1, 2, \dots, \eta_I$ se tiene $I_j^n = 0$ cuando $n \rightarrow \infty$, entonces (5.3) nos queda

$$\begin{aligned} V_{PFU}^* &= \frac{V_{PFU}^*}{1 + h(c + c_R)} \\ V_{PFU}^*(1 + h(c + c_R)) &= V_{PFU}^* \\ V_{PFU}^* h(c + c_R) &= 0, \end{aligned}$$

como $h(c + c_R) \neq 0$, entonces

$$V_{PFU}^* = 0,$$

también, de forma análoga y sabiendo que $hc_R \neq 0$ se sigue que

$$V_{RNA}^* = 0,$$

de todo lo anterior nos queda que el punto de equilibrio del sistema (4.2) viene dado por

$$x^* = (0, 0, \dots, 0, D^*, 0, 0) \in \mathbb{R}^{\eta_E + \eta_I + 4}$$

y coincide con el punto de equilibrio del sistema (2.1).

5.2. Positividad

El esquema numérico propuesto en (4.2) cumple la propiedad de positividad del modelo continuo (2.1). Nótese que en este modelo sólo se están definiendo sumas discretas, y como en el capítulo 3 probamos la positividad del modelo continuo, entonces el esquema numérico hereda la propiedad de positividad por la forma en que está construido, puesto que $T^n, E_i^n, I_j^n, D^n, V_{RNA}^n, V_{PFU}^n > 0$, para todo $n \geq 0$. Ahora procedemos a analizar la estabilidad local del esquema discreto.

5.3. Estabilidad local

Para efectos de cálculo usaremos el siguiente esquema discreto reducido

$$\begin{aligned}
 T^{n+1} &= \frac{(1+h)T^n}{1 + \beta\varphi(h)V_{PFU}^n + \varphi(h)}, \\
 E_1^{n+1} &= \frac{h\beta T^{n+1}V_{PFU}^n + E_1^n}{1+hk}, \\
 E_j^{n+1} &= \frac{hkE_{j-1}^{n+1} + E_j^n}{1+hk} \text{ para } j = (2, \dots, \eta_E), \\
 I_1^{n+1} &= \frac{I_1^n + hkE_{\eta_E}^{n+1}}{1+h\delta}, \\
 I_j^{n+1} &= \frac{I_j^n + h\delta I_{j-1}^{n+1}}{1+h\delta} \text{ para } j = (2, \dots, \eta_I), \\
 D^{n+1} &= \frac{\delta\varphi(h)I_{\eta_I}^n + (1+h)D^n}{1 + \varphi(h)},
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

puesto que las dos últimas ecuaciones restantes del sistema (4.2) se pueden resolver por métodos semi-analítico. Para garantizar la estabilidad local del sistema discreto, vamos a hacer uso del siguiente teorema

Teorema 5.1. El punto crítico x^* del sistema (5.4) es localmente estable si y sólo los autovalores tienen magnitud menor que uno.

Prueba. Hagamos la siguientes consideraciones,

$$\begin{aligned}
 f_T &= T^{n+1} \\
 f_{E_j} &= E_j^{n+1} \text{ para } j = (1, 2, \dots, \eta_E) \\
 f_{I_j} &= I_j^{n+1} \text{ para } j = (1, 2, \dots, \eta_I) \\
 f_D &= D^{n+1}
 \end{aligned}$$

Ahora vamos a calcular la matriz Jacobina, la cual tiene la forma

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_T}{\partial T} & \frac{\partial f_T}{\partial E_1} & \frac{\partial f_T}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_T}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_T}{\partial I_1} & \frac{\partial f_T}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_T}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_T}{\partial D} \\ \frac{\partial f_{E_1}}{\partial T} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{E_1}}{\partial D} \\ \frac{\partial f_{E_2}}{\partial T} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{E_2}}{\partial D} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial T} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial D} \\ \frac{\partial f_{I_1}}{\partial T} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{I_1}}{\partial D} \\ \frac{\partial f_{I_2}}{\partial T} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{I_2}}{\partial D} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial T} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial E_1} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_1} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial D} \\ \frac{\partial f_D}{\partial T} & \frac{\partial f_D}{\partial E_1} & \frac{\partial f_D}{\partial E_2} & \dots & \frac{\partial f_D}{\partial E_{\eta_E}} & \frac{\partial f_D}{\partial I_1} & \frac{\partial f_D}{\partial I_2} & \dots & \frac{\partial f_D}{\partial I_{\eta_I}} & \frac{\partial f_D}{\partial D} \end{pmatrix}.$$

Procedemos a calcular todas las componentes de la matriz J , en efecto

$$\frac{\partial f_T}{\partial T} = \frac{1+h}{1+\beta\varphi(h)V_{PFU}^n + \varphi(h)},$$

el resto de componentes serán nulas, ya que f_T no depende de ninguna de ellas, es decir

$$\frac{\partial f_T}{\partial E_1} = \dots = \frac{\partial f_T}{\partial E_{\eta_E}} = \frac{\partial f_T}{\partial I_1} = \dots = \frac{\partial f_T}{\partial E_{\eta_I}} = \frac{\partial f_T}{\partial D} = 0.$$

Consideremos ahora

$$\frac{\partial f_{E_1}}{\partial T} = \frac{h\beta \left(\frac{\partial f_T}{\partial T} \right) V_{PFU}^{n+1}}{1+h\beta}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{h\beta \left(\frac{1+h}{1+\beta\varphi(h)V_{PFU}^n + \varphi(h)} \right) V_{PFU}^{n+1}}{1+hk} \\
&= \frac{h\beta(1+h)V_{PFU}^n}{(1+hk)(1+h\beta\varphi(h)V_{PFU}^n + \varphi(h))},
\end{aligned}$$

también

$$\frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_1} = \frac{1}{1+hk},$$

para los otros casos la derivada se anula, luego

$$\frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_2} = \dots = \frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_{\eta_E}} = \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_1} = \dots = \frac{\partial f_{E_1}}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{\partial f_{E_1}}{\partial D} = 0.$$

Seguimos con las derivadas de f_{E_2} , la cual depende de E_1 y E_2

$$\frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_1} = \frac{hk \left(\frac{\partial f_{E_1}}{\partial E_1} \right)}{1+hk} = \frac{hk \left(\frac{1}{1+hk} \right)}{1+hk} = \frac{hk}{(1+hk)^2}$$

y ahora derivamos respecto a E_2 y nos queda

$$\frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_2} = \frac{1}{1+hk},$$

para los otros casos tenemos

$$\frac{\partial f_{E_2}}{\partial T} = \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_3} = \dots = \frac{\partial f_{E_2}}{\partial E_{\eta_I}} = \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_1} = \dots = \frac{\partial f_{E_2}}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{\partial f_{E_2}}{\partial D} = 0.$$

Continuamos calculando las derivadas de $f_{E_{\eta_E}}$, quien depende de E_{η_E-1} y E_{η_E} , entonces

$$\frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_{\eta_E-1}} = \frac{hk \left(\frac{\partial f_{E_{\eta_E-1}}}{\partial E_{\eta_E-1}} \right)}{1+hk} = \frac{hk \left(\frac{1}{1+hk} \right)}{1+hk} = \frac{hk}{(1+hk)^2},$$

también

$$\frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_{\eta_E}} = \frac{1}{1 + hk'}$$

el resto de derivadas nos quedan

$$\frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial T} = \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_1} = \dots = \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_{\eta_E-2}} = \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_1} = \dots = \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial D} = 0.$$

Continuamos calculando las derivadas de f_{I_1} , la cual está dependiendo de I_1 y E_{η_E} , por tanto

$$\frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_{\eta_E}} = \frac{hk \left(\frac{\partial f_{E_{\eta_E}}}{\partial E_{\eta_E}} \right)}{1 + h\delta} = \frac{hk \left(\frac{1}{1 + hk} \right)}{1 + h\delta} = \frac{hk}{(1 + h\delta)(1 + hk)}.$$

Cuando derivamos respecto a I_1 nos queda

$$\frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_1} = \frac{1}{1 + h\delta'}$$

el resto se anulan, es decir

$$\frac{\partial f_{I_1}}{\partial T} = \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_1} = \dots = \frac{\partial f_{I_1}}{\partial E_{\eta_E-1}} = \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_2} = \dots = \frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{\partial f_{I_1}}{\partial D} = 0.$$

Continuamos con las derivadas de f_{I_2} , las cuales se anularán, excepto en I_2 e I_1 , luego

$$\frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_1} = \frac{h\delta \left(\frac{\partial f_{I_1}}{\partial I_1} \right)}{1 + h\delta} = \frac{h\delta \left(\frac{1}{1 + h\delta'} \right)}{1 + h\delta} = \frac{h\delta}{(1 + h\delta)^2},$$

por otra parte se tiene que

$$\frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_2} = \frac{1}{1 + h\delta'},$$

para los otros casos nos queda

$$\frac{\partial f_{I_2}}{\partial T} = \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_1} = \dots = \frac{\partial f_{I_2}}{\partial E_{\eta_E}} = \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_3} = \dots = \frac{\partial f_{I_2}}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{\partial f_{I_2}}{\partial D} = 0.$$

Para el caso de f_{η_I} , dada por

$$f_{\eta_I} = \frac{I_{\eta_I}^n + h\delta I_{\eta_I-1}^{n+1}}{1 + h\delta},$$

como sólo depende de I_{η_I-1} e I_{η_I} , entonces

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_{\eta_I-1}} &= \frac{h\delta \left(\frac{\partial f_{I_{\eta_I-1}}}{\partial I_{\eta_I-1}} \right)}{1 + h\delta} \\ &= \frac{h\delta \left(\frac{1}{1 + h\delta} \right)}{1 + h\delta} \\ &= \frac{h\delta}{(1 + h\delta)^2}, \end{aligned}$$

derivando respecto a I_{η_I} nos queda

$$\frac{\partial f_{I_{\eta_I}}}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{1}{1 + h\delta}.$$

Por último vamos a calcular las derivadas de f_D , la cual está en función de I_{η_I} y D , entonces

$$\frac{\partial f_D}{\partial I_{\eta_I}} = \frac{\delta\varphi(h)}{1 + \varphi(h)}$$

y

$$\frac{\partial f_D}{\partial D} = \frac{1 + h}{1 + \varphi(h)}.$$

Como ya conocemos cada una de las componentes de J , entonces procedemos a reemplazar y nos queda

$$J = \begin{pmatrix} \frac{1+h}{1+\beta\varphi(h)V_{PFU}^n + \varphi(h)} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \frac{h\beta(1+h)V_{PFU}^n}{(1+hk)(1+\beta\varphi(h)+\varphi(h))} & \frac{1}{1+hk} & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \frac{hk}{(1+hk)^2} & \frac{1}{1+hk} & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{1}{1+hk} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{hk}{(1+h\delta)(1+hk)} & \frac{1}{1+h\delta} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{h\delta}{(1+h\delta)^2} & \frac{1}{1+h\delta} & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{1}{1+h\delta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{\delta\varphi(h)}{1+\varphi(h)} & \frac{1+h}{1+\varphi(h)} \end{pmatrix},$$

ahora evaluamos J en x^* y nos queda

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{1+h}{1+\varphi(h)} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{1+hk} & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \frac{hk}{(1+hk)^2} & \frac{1}{1+hk} & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{1}{1+hk} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{hk}{(1+h\delta)(1+hk)} & \frac{1}{1+h\delta} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{h\delta}{(1+h\delta)^2} & \frac{1}{1+h\delta} & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{1}{1+h\delta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{\delta\varphi(h)}{1+\varphi(h)} & \frac{1+h}{1+\varphi(h)} \end{pmatrix}.$$

Calculamos los valores propios de la matriz $J(x^*)$, inicialmente calculamos el determinante de la matriz $J - \lambda I$:

$$\begin{vmatrix} \frac{1+h}{1+\varphi(h)} - \lambda & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{1+hk} - \lambda & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \frac{hk}{(1+hk)^2} & \frac{1}{1+hk} - \lambda & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{1}{1+hk} - \lambda & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{hk}{(1+h\delta)(1+hk)} & \frac{1}{1+h\delta} - \lambda & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{h\delta}{(1+h\delta)^2} & \frac{1}{1+h\delta} - \lambda & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{1}{1+h\delta} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{\delta\varphi(h)}{1+\varphi(h)} & \frac{1+h}{1+\varphi(h)} - \lambda \end{vmatrix},$$

por tratarse de una matriz triangular, entonces

$$\det(J - \lambda I) = \left(\frac{1+h}{1+\varphi(h)} - \lambda \right)^2 \left(\frac{1}{1+hk} - \lambda \right)^{\eta_E} \left(\frac{1}{1+h\delta} - \lambda \right)^{\eta_I}.$$

Hacemos $\det(J - \lambda I) = 0$ y obtenemos

$$\left(\frac{1+h}{1+\varphi(h)} - \lambda \right)^2 \left(\frac{1}{1+hk} - \lambda \right)^{\eta_E} \left(\frac{1}{1+h\delta} - \lambda \right)^{\eta_I} = 0$$

de donde obtenemos los valores propios del Jacobiano

$$\lambda_1 = \frac{1+h}{1+\varphi(h)} < 1,$$

el cual tiene multiplicidad 2. El siguiente con multiplicidad η_E

$$\lambda_2 = \frac{1}{1+hk} < 1.$$

Y por último

$$\lambda_3 = \frac{1}{1+h\delta} < 1,$$

con multiplicidad η_I .

Así, el teorema queda demostrado. \square

Ahora procedemos a verificar la convergencia de las dos ecuaciones que no consideramos anteriormente

$$V_{PFU}^{n+1} = \frac{h\rho p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j^n}{N} + V_{PFU}^n}{1 + h(c + c_R)}, \quad V_{RNA}^{n+1} = \frac{hp \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j^n}{N} + V_{RNA}^n}{1 + hc_R}, \quad (5.5)$$

de la séptima ecuación del sistema (2.1) tenemos que

$$\dot{V}_{PFU} = \rho p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j}{N} - (c + c_R)V_{PFU}$$

la cual es una ecuación diferencial lineal de primer orden de la forma

$$\dot{y} + p(t)y = q(t)$$

donde

$$y = V_{PFU}, \quad p(t) = c + c_R, \quad q(t) = \frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j.$$

por lo tanto

$$V_{PFU} = V_0 e^{-\int_0^t (c+c_R)ds} + e^{-\int_0^t (c+c_R)ds} \left[\int_0^t \frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j(s) e^{\int_0^s (c+c_R)dr} ds \right].$$

Teniendo en cuenta las propiedades de linealidad de la integral y resolviendo nos queda

$$V_{PFU} = V_0 e^{-(c+c_R)t} + \frac{\rho p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} e^{-(c+c_R)t} \left[\int_0^t I_j(s) e^{(c+c_R)s} ds \right].$$

De igual forma como se consideró en el capítulo 6, $V_{PFU}^n = V_{PFU}(nh)$ y $V_{PFU}^{n+1} = V_{PFU}(nh+h)$, por lo tanto

$$V_{PFU}^{n+1} = V_{PFU}^n e^{-(c+c_R)hn} + \frac{p\rho}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} e^{-(c+c_R)hn} \left[\int_{t_n}^{t_{n+1}} I_j(s) e^{(c+c_R)s} ds \right].$$

Aplicando la regla del trapecio a la integral, nos queda

$$\begin{aligned} V_{PFU}^{n+1} &= V_{PFU}^n e^{-(c+c_R)hn} + \frac{p\rho}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} e^{-(c+c_R)hn} \frac{h}{2} \left[I_j^{n+1} e^{(c+c_R)(nh+h)} + I_j^n e^{(c+c_R)nh} \right] + O(h^2) \\ &= V_{PFU}^n e^{-(c+c_R)hn} + \frac{h p \rho}{2N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j^{n+1} e^{(c+c_R)h} + \frac{h p \rho}{2N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j^n + O(h^2) \end{aligned}$$

y tomado $\epsilon > 0$ arbitrario se puede encontrar un $N_0 \in \mathbb{N}$ tal que

$$V_{PFU}^{n+1} < \epsilon$$

lo cual nos permite concluir la convergencia de V_{PFU}^{n+1} .

Por otra parte, de la octava ecuación del sistema (2.1) se tiene

$$\dot{V}_{RNA} = p \sum_{j=1}^{\eta_I} \frac{I_j}{N} - c_R V_{RNA}$$

y vamos a relizar un procedimiento análogo al anterior, entonces

$$\begin{aligned} V_{RNA} &= V_0 e^{-\int_0^t c_R ds} + e^{-\int_0^t c_R ds} \int_0^t \frac{p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} I_j(s) e^{\int_0^s c_R dr} ds \\ &= V_0 e^{-c_R t} + \frac{p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} e^{-c_R t} \int_0^t I_j(s) e^{c_R s} ds \end{aligned}$$

de donde

$$V_{RNA}^{n+1} = V_{RNA}^n e^{-c_R hn} + \frac{p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} e^{-c_R hn} \int_{t_n}^{t_{n+1}} I_j(s) e^{c_R s} ds,$$

hacemos la aproximación de la integral por la regla del trapecio y nos queda

$$V_{RNA}^{n+1} = V_{RNA}^n e^{-c_R hn} + \frac{p}{N} \sum_{j=1}^{\eta_I} e^{-c_R hn} \frac{1}{2} \left[I_j^{n+1} e^{c_R(nh+h)} + I_j^n e^{c_R nh} \right]$$

$$= V_{RNA}^n e^{-c_R h n} + \frac{p}{2N} \sum_{j=1}^{\eta_I} \left[I_j^{n+1} e^{c_R h} + I_j^n \right]$$

y esta expresión converge a cero cuando n tiende a infinito.

5.4. Estabilidad Global

En esta sección estableceremos la estabilidad global del punto de equilibrio del sistema discreto mediante la construcción de una función discreta de Lyapunov.

Teorema 5.2. El punto de equilibrio x^* del sistema discreto (5.4) es globalmente asintóticamente estable.

Prueba. Consideremos la siguiente sucesión $\{V^n\}_0^{+\infty}$ de la siguiente forma

$$V^n = \frac{1}{\varphi(h)} \left[T^n + E_1^n + \sum_{i=2}^{\eta_E} E_i^n + I_1^n + \sum_{j=2}^{\eta_I} I_j^n + \left(D^n - D^* - D^* \ln \left(\frac{D^n}{D^*} \right) \right) \right]$$

Para verificar que es una función de Lyapunov, de cumplir que $V^n \geq 0$, en efecto, tenemos que

$$T^n + \gamma(n) E_1^n + \sum_{i=2}^{\eta_E} E_i^n + I_1^n + \sum_{j=2}^{\eta_I} I_j^n \geq 0.$$

Nótese que

$$D^n - D^* - D^* \ln \left(\frac{D^n}{D^*} \right) = D^* \left(\frac{D^n}{D^*} - 1 - \ln \left(\frac{D^n}{D^*} \right) \right)$$

consideremos $u = \frac{D^n}{D^*} > 0$, y todo se reduce a probar que la función $f(u) = u - 1 - \ln(u)$ es positiva, en efecto

$$f'(u) = 1 - \frac{1}{u}$$

si igualamos a cero nos queda que $u = 1$ es el único punto crítico, y como para $0 < u < 1$, $f'(u) < 0$ y para $1 < u$, $f'(u) > 0$ se tiene que en $u = 1$ hay un mínimo,

además $f(1) = 0$, por lo tanto $f(u) \geq 0$, en efecto

$$V^n = \frac{1}{\phi(h)} \left[T^n + E_1^n + \sum_{i=2}^{\eta_E} E_i^n + I_1^n + \sum_{j=2}^{\eta_I} I_j^n + \left(D^n - D^* - D^* \ln \left(\frac{D^n}{D^*} \right) \right) \right] \geq 0.$$

Consideremos ahora la diferencia

$$\begin{aligned} V^{n+1} - V^n &= \frac{1}{\varphi_2(h)} \left[T^{n+1} + E_1^{n+1} + \sum_{i=2}^{\eta_E} E_i^{n+1} + I_1^{n+1} + \sum_{j=2}^{\eta_I} I_j^{n+1} + \left(D^{n+1} - D^* - D^* \ln \left(\frac{D^{n+1}}{D^*} \right) \right) \right. \\ &\quad \left. - T^n - E_1^n - \sum_{i=2}^{\eta_E} E_i^n - I_1^n - \sum_{j=2}^{\eta_I} I_j^n - \left(D^n - D^* - D^* \ln \left(\frac{D^n}{D^*} \right) \right) \right] \\ &= \frac{1}{\varphi_2(h)} \left[(T^{n+1} - T^n) + (E_1^{n+1} - E_1^n) + \sum_{i=2}^{\eta_E} (E_i^{n+1} - E_i^n) + (I_1^{n+1} - I_1^n) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{j=2}^{\eta_I} (I_j^{n+1} - I_j^n) + \left(D^{n+1} - D^n + D^* \ln \left(\frac{D^n}{D^{n+1}} \right) \right) \right] \\ &\leq \frac{1}{\varphi_2(h)} \left[(T^{n+1} - T^n) + (E_1^{n+1} - E_1^n) + \sum_{i=2}^{\eta_E} (E_i^{n+1} - E_i^n) + (I_1^{n+1} - I_1^n) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{j=2}^{\eta_I} (I_j^{n+1} - I_j^n) + \left(1 - \frac{D^*}{D^{n+1}} \right) (D^{n+1} - D^n) \right] \\ &= \frac{1}{\varphi_2(h)} \left[(T^{n+1} - T^n) + (E_1^{n+1} - E_1^n) + \sum_{i=2}^{\eta_E} (E_i^{n+1} - E_i^n) + (I_1^{n+1} - I_1^n) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{j=2}^{\eta_I} (I_j^{n+1} - I_j^n) + \left(1 - \frac{D^*}{D^{n+1}} \right) \left(\frac{\delta \varphi I_{\eta_I}^n}{1 + \varphi} + D^n \left(\frac{1+h}{1+\varphi} - 1 \right) \right) \right] \quad (5.6) \end{aligned}$$

Por otra parte nótese que

$$T^{n+1} = \frac{T^n(1+h)}{1 + \beta \varphi_2(h) V_{PFU}^n + \varphi_2(h)} < \frac{T^n(1+h)}{1 + \varphi_2(h)}$$

iteramos desde $n = 1$, entonces

$$T^1 < T^0 \left(\frac{1+h}{1+\varphi_2(h)} \right),$$

para $n = 2$ se tiene

$$T^2 < T^1 \left(\frac{1+h}{1+\varphi} \right) < T^0 \left(\frac{1+h}{1+\varphi_2(h)} \right) \left(\frac{1+h}{1+\varphi_2(h)} \right) = T^0 \left(\frac{1+h}{1+\varphi_2(h)} \right)^2,$$

siguiendo de esta forma obtenemos que

$$T^n < T^0 \left(\frac{1+h}{1+\varphi_2(h)} \right)^n, \quad (5.7)$$

recordemos que

$$e^h = 1 + h + O(h^2),$$

entonces para $\varphi_2(h) = e^h - 1$ se tiene que

$$\begin{aligned} \varphi_2(h) &> h \\ \varphi_2(h) + 1 &> h + 1 \\ \frac{h+1}{\varphi_2(h)+1} &< 1, \end{aligned}$$

por lo anterior, cuando n tiende a infinito, se concluye que la expresión $T^n \rightarrow 0$.

Por otra parte, vamos a probar que E_1^n converge a cero cuando n se hace grande, en efecto

$$E_1^{n+1} = \frac{h\beta V_{PFU}^n \left[\frac{(1+h)T^n}{1+\varphi_2(h)\beta V_{PFU}^n + \varphi_2(h)} \right] + E_1^n}{1+hk},$$

entonces

$$E_1^{n+1} < \frac{(1+h)T^n + E_1^n}{1+hk} < (1+h)T^n + E_1^n,$$

pasando E_1^n a la izquierda nos queda

$$E_1^{n+1} - E_1^n < (1+h)T^n$$

dado $\epsilon > 0$ escogemos $\epsilon_0 = \frac{\epsilon}{(1+h)T^n}$, entonces existe $N \in \mathbb{N}$ tal que para todo $n \geq N$

$$E_1^{n+1} - E_1^n < \epsilon_0(1+h)T^n = \epsilon,$$

esto implica que para todo $n \geq N$ y $\epsilon > 0$, $E_1^{n+1} \leq E_1^n$. Por lo tanto, E_1^n es una sucesión decreciente y como está acotada inferiormente por 0, entonces el límite existe, luego

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E_1^{n+1} = \frac{(1+h) \lim_{n \rightarrow \infty} T^n \left[\frac{h\beta V_{PFU}^n}{1 + \varphi_2(h)\beta V_{PFU}^n + \varphi_2(h)} \right] + \lim_{n \rightarrow \infty} E_1^n}{1+hk}$$

como $\lim_{n \rightarrow \infty} T^n = 0$, entonces

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E_1^{n+1} = \frac{\lim_{n \rightarrow \infty} E_1^n}{1+hk}.$$

Puesto el límite existe, se sigue que $\lim_{n \rightarrow \infty} E_1^n = 0$.

Para E_2^{n+1} tenemos

$$E_2^{n+1} = \frac{hkE_1^{n+1} + E_2^n}{1+hk},$$

por un razonamiento semejante al usado para E_1^{n+1} se tiene que

$$E_2^{n+1} < hkE_1^{n+1} + E_2^n,$$

entonces, para todo $\epsilon > 0$

$$E_2^{n+1} - E_2^n < \epsilon,$$

de donde

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E_2^n = 0.$$

Siguiendo de esta forma tenemos que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E_{\eta_E}^n = 0.$$

Razonamos de forma similar para garantizar que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} I_j^n = 0,$$

donde $j = 1, 2, \dots, \eta_I$, por lo tanto, siguiente en (5.7) obtenemos que

$$V^{n+1} - V^n \leq 0,$$

luego V_n es una sucesión decreciente y acotada inferiormente por cero, por lo tanto el límite de V_n existe, además

$$\lim_{n \rightarrow \infty} V_n \geq 0.$$

por lo tanto

$$\lim_{n \rightarrow \infty} (V_n - V_{n+1}) = 0$$

y esto implica que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} T^n = T^*$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E_1^n = E_1^*, \dots, \lim_{n \rightarrow \infty} E_{\eta_E}^n = E_{\eta_E}^*,$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} I_1^n = I_1^*, \dots, \lim_{n \rightarrow \infty} I_{\eta_I}^n = I_{\eta_I}^*,$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} D^n = D^*,$$

por lo tanto, el sistema (5.4) es globalmente asintóticamente estable. \square

5.5. Simulaciones

Las simulaciones nos permiten comparar los diferentes comportamientos del modelo, y verificar lo que ya se ha probado analíticamente. Para realizar las simulaciones usamos los valores de la tabla 5.1, ver Lady Tatiana Pinilla y Beauchemin, 2012

Parámetro	Valor
β	10^{-3}
τ_E	40
τ_I	40
ρ	1
c	0,13
c_R	0,013
p	0,5
N	10^6
η_E	10
η_I	10

TABLA 5.1: Valor de los parámetros en las simulaciones

Se hicieron varias simulaciones, variando el tamaño de paso, estas simulaciones permitió compara el tiempo de cómputo. Para realizar dichas simulaciones se usó MATLAB, y las comparaciones se hicieron con la rutina ODE45 de MATLAB, el cual consiste en un método de Runge-Kutta, con tamaño de paso adaptativo. También se programó la rutina de Euler, con el fin de establecer las ventajas del esquema discreto respecto a estos dos operadores. Para la primera simulación, usamos un tamaño de paso pequeño, con el fin de mostrar que los tres operadores tienden a la misma solución, de donde resultaron las siguientes gráficas

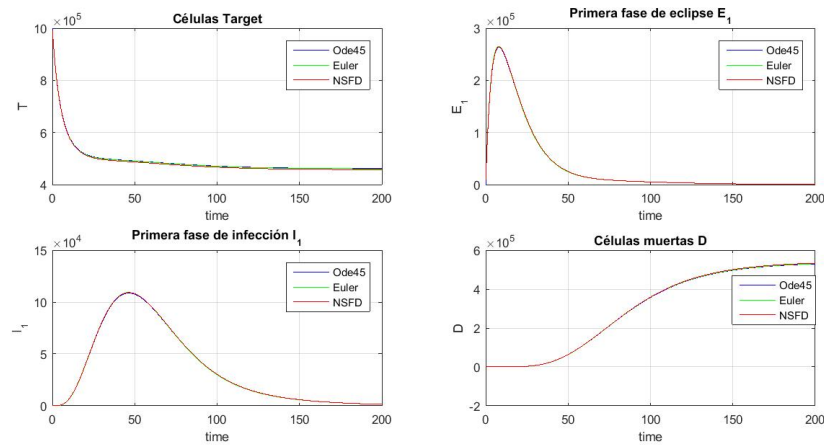


FIGURA 5.1: Simulación Ode45, Euler y NSFD, donde tienden a la misma solución.

Una desventaja de los operadores con tamaño de paso adaptativo, es que a medida que el tiempo se hace grande, puede producir ciertas bifurcaciones, como es el caso de la rutina Ode45 de MATLAB, en la siguiente figura se presenta esta situación, donde la simulación se hizo con los mismos parámetros de la tabla 5.1, pero se incrementó el tiempo de simulación,

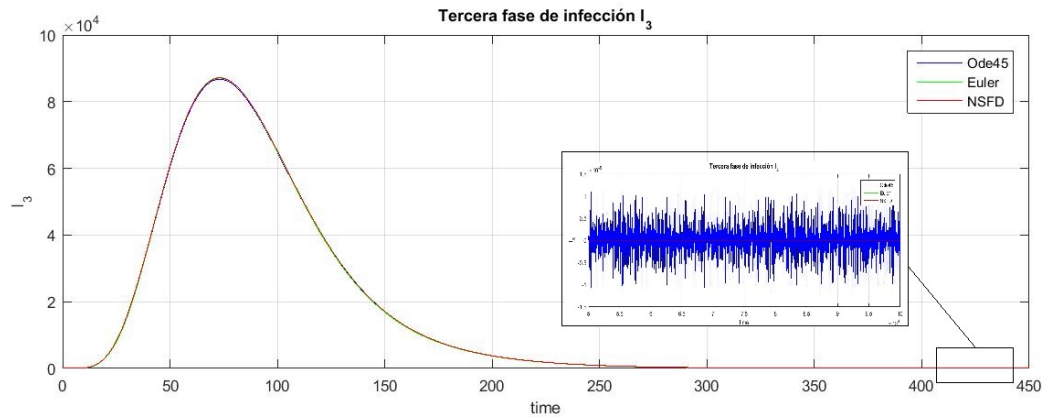


FIGURA 5.2: Simulación Ode45, Euler y NSDF, donde Ode45 produce bifurcaciones.

Este mismo fenómeno se presentó en la gráfica que describe la concentración de virus V_{PFU} , cuya gráfica es

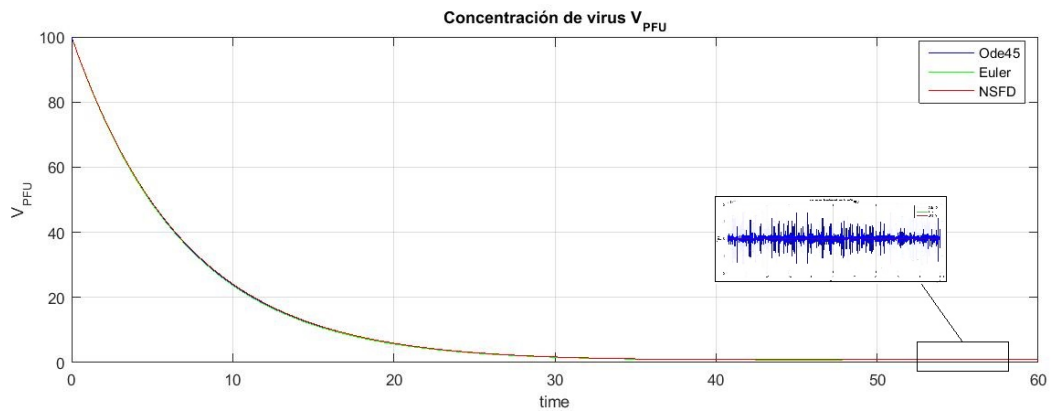


FIGURA 5.3: Simulación Ode45, Euler y NSDF, donde Ode45 produce bifurcaciones.

Como se dijo en los capítulos anteriores, es imposible que las soluciones en modelos biológicos sean negativos, y en la cola de la gráfica se nota cómo para Ode45, oscila la solución sobre valores negativos. Cuando el tamaño de paso se hace grande, los operadores, como Euler tienden a hacer menos iteraciones, por lo que gastan menos tiempo, sin embargo las soluciones se alejan de la realidad, como se logra ver en

la figura 5.4, donde usamos los parámetros de la tabla 5.1 y se incrementó el tamaño de paso.

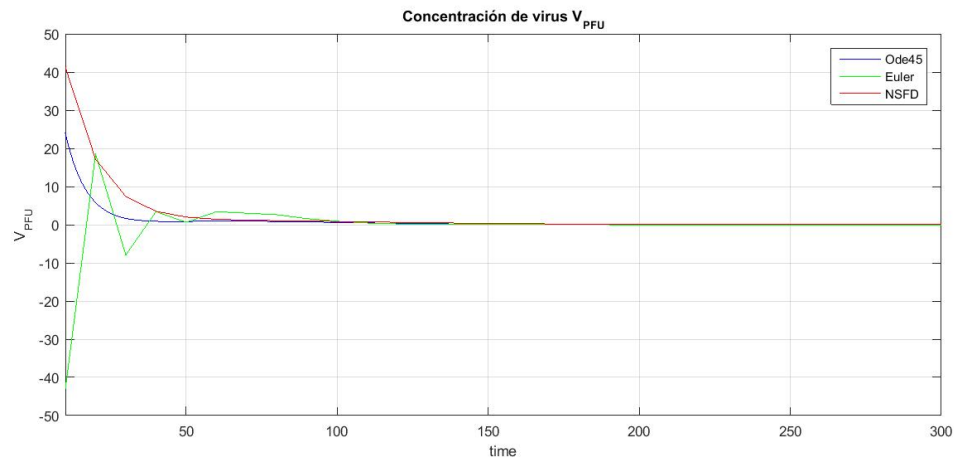


FIGURA 5.4: Simulación Ode45, Euler y NSDF con tamaño de paso grande y donde Euler se aleja de la realidad.

Al comparar los tiempo de cómputo para diferentes simulaciones se obtuvo la siguiente tabla

Tamaño de paso	Ode45	Euler	NSFD
$h = 0,5$	0.624816 seg.	0.003769 seg	0.003409 seg.
$h = 0,1$	0.605341 seg.	0.012717 seg.	0.012347 seg.
$h = 0,05$	0.590452 seg.	0.024386 seg.	0.023463 seg.
$h = 0,01$	0.609932 seg.	0.119063 seg.	0.115250 seg.

TABLA 5.2: Tiempo de cómputo gastado en las simulaciones

En las diferentes simulaciones se logra ver otra ventaja del esquema discreto, gasta menos tiempo de computo.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

El esquema NSFD preserva las propiedades de positividad del modelo continuo, lo cual es muy importante, ya que las rutinas tradicionales, como el Ode45, y Euler no garantizan dicha positividad. Por otra parte, el modelo NSFD se preserva en el tiempo y con tamaños de paso moderados, lo cual no sucede con las dos rutinas antes mencionadas, como se puede observar en las gráficas del capítulo anterior.

Comunicaciones a congresos

1. III congreso internacional de Matemáticas aplicadas, Universidad El Bosque. Bogotá D.C.-2018. *Soluciones numéricas de un modelo eco-epidemiológico usando esquemas de diferencias finitas no estándar*. Modalidad de Póster.
2. XXII Congreso Colombiano de Matemáticas , Universidad del Cauca, Popayán. 2019. *COMPORTAMIENTO NUMÉRICO DE LAS SOLUCIONES DE UN MODELO DE TRANSMISIÓN DE VIRUS USANDO ESQUEMAS DE DIFERENCIAS NO ESTÁNDAR*. Modalidad de Charla.

Bibliografía

Anderson, Roy M. y Robert M. May (1991). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press.

Anguelov, R., J.M.-S. Lubuma y S.M. Mahudu (2003). «Qualitatively stable finite difference schemes for advection-reaction equations». En: *Journal of Computational and Applied Mathematics* 158, págs. 19-30.

Arenas, Abraham J., Benito M. Chen-Charpentier y Gilberto González-Parra (2008). «Dynamical analysis of the transmission of seasonal diseases using the differential transformation method». En: *Mathematical and Computer Modelling* Submitted.

Arenas, Abraham J., Gilberto González-Parra y Benito M. Chen-Charpentier (2008). «Positivity and boundlessness of solutions for a stochasticity model for the transmission of respiratory syncytial virus (RSV)». En: *Submitted, Applied Mathematics Letters*.

Arenas, Abraham J., José Antonio Moraño y Juan Carlos Cortés (2008). «Non-standard numerical method for a mathematical model of RSV epidemiological transmission». En: *Computers & Mathematics with Applications* 56, págs. 670-678.

Bailey, Norman T. (1975). *The Mathematical Theory of Infectious Diseases*. 2nd Edition. Hafner Press/ MacMillan Pub. Co.

E. Isaacson, H. B. Keller (1994). *Analysis of numerical methods*. Dover Publications, INC., New York.

Farkas, Miklós (2001). *Dynamical models in biology*. 1.^a ed. Academic Press.

Foppa, Ivo M. (2016). *A Historical Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases. Seminal Papers in Epidemiology*. First Edition. Academic Press.

Frauenthal, James C. (1980). *Mathematical Modeling in Epidemiology*. 1.^a ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Fred Brauer, Carlos Castillo-Chavez (auth.) (2012). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Second Edition. Texts in Applied Mathematics 40. Springer-Verlag New York.
- Friedman, Avner (2018). *Mathematical Biology. Modeling and Analysis*. First Edition. Conference Board of the Mathematical Sciences / Regional Conference Series in Mathematics 127. American Mathematical Society.
- Gumel, A.B., R.E. Mickens y B.D. Corbett (2003). «A non standard finite difference scheme for a model of HIV transmission and control». En: *Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering* 3(1), págs. 91-98.
- Gumel, A.B. y col. (2001). «Numerical modelling of the perturbation of HIV-1 during combination anti-retroviral therapy». En: *Computers in Biology and Medicine* 31, págs. 287-774.
- Hermann, Martin y Masoud Saravi (2016). *Nonlinear Ordinary Differential Equations: Analytical Approximation and Numerical Methods*. First Edition. Springer India.
- Hirsch, Morris W., Stephen Smale y Robert L. Devaney (2004). *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*. Second edition, ELSEVIER Academic Press.
- Jóðar, Lucas y col. (2008). «Nonstandard numerical methods for a mathematical model for influenza disease». En: *Mathematics and Computers in Simulation* 79, págs. 622-633.
- (2013). «Nonstandard numerical methods for a mathematical model for influenza disease». En: *Journal of Applied Mathematics* 79, págs. 622-633.
- Kermack, W. O. y A. G. McKendrick (1927). «A contribution to the mathematical theory of epidemics». En: *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 115.772, págs. 700-721.
- Lady Tatiana Pinilla Benjamin P. Holder, Yacine Abed Guy Boivin y Catherine A. Beauchemin (2012). «The H275Y Neuraminidase Mutation of the Pandemic A/H1N1 Influenza Virus Lengthens the Eclipse Phase and Reduces Viral Output of Infected Cells, Potentially Compromising Fitness in Ferrets». En: *Journal of Virology*.

- Lambert, J. D. (1973). *Computational Methods in Ordinary Differential Equations*. Wiley, New York.
- Li, Michael Y. (2018). *An Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases*. First Edition. Mathematics of Planet Earth 2. Springer International Publishing.
- Martcheva, Maia (2015). *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. First Edition. Texts in Applied Mathematics 61. Springer US.
- Mickens, R. E. (1994). *Nonstandard Finite Difference Models of Differential Equations*. World Scientific.
- (1999). «An introduction to nonstandard finite difference schemes». En: *Journal of Computational Acoustics* 7.1, págs. 39-58.
- (2000). *Application of Nonstandard Finite Difference Schemes*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- (2002). «Nonstandard finite difference schemes for differential equations». En: *J. Difference Eqns. Appl.* 8.9, págs. 823-847.
- (2005). «Dynamic consistency: a fundamental principle for constructing nonstandard finite difference schemes for differential equations». En: *Journal of Difference Equations and Applications* 11.7, págs. 645-653.
- (2007). «Numerical integration of population models satisfying conservation laws: NSFD methods». En: *Biological Dynamics* 1.4, págs. 1751-1766.
- Patidar, K. C. (2016). «Nonstandard finite difference methods: recent trends and further developments». En: *Journal of Difference Equations and Applications* 22.6, págs. 817-849.
- Solis, Francisco J. y Benito Chen-Charpentier (2004). «Nonstandard Discrete Approximations Preserving Stability Properties of Continuous Mathematical Models». En: *Mathematical and Computer Modelling* 40, págs. 481-490.